

**HYALURONIC ACID POLYMER COMPOSITE MATERIAL AND ITS PRODUCTION**

**Publication number:** JP6073103

**Publication date:** 1994-03-15

**Inventor:** URAGAMI TADASHI; TANAKA YOSHIKI; NISHIDA SHINJI

**Applicant:** LIGNYTE CO LTD

**Classification:**

**- international:** **A61L27/00; C08B37/08; A61L27/00; C08B37/00;**  
(IPC1-7): C08B37/08; A61L27/00

**- European:**

**Application number:** JP19920316735 19921126

**Priority number(s):** JP19920316735 19921126; JP19910312236 19911127

**Report a data error here**

**Abstract of JP6073103**

**PURPOSE:**To provide a polymer composite material composed of an ionic complex containing hyaluronic acid and an amino/imino-containing polymeric compound bonded with each other, having excellent water-retainability, insoluble in water and suitable as a medical material such as artificial vessel. **CONSTITUTION:**The objective composite material contains hyaluronic acid and a polymeric compound having amino group or imino group. The carboxyl group of hyaluronic acid is bonded to the amino group or imino group of the polymeric compound to form an ionic complex. The polymeric compound is e.g. aminopolysaccharide or protein and is made to react in the presence of an organic acid. The hyaluronic acid is used in the form of an alkali metal complex and made to react with the polymeric compound in a state dissolved in the organic acid. The obtained solution is attached to the outer circumference of a core rod and dried to form a tube. A solution of one of the above two components is introduced into a solution of the other component through a nozzle and the solutions are made to contact and react with each other at the contacting interface to form a fiber.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73103

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 B 37/08		Z 7329-4C		
A 6 1 L 27/00		V 7167-4C		

審査請求 有 請求項の数11(全 9 頁)

(21)出願番号	特願平4-316735	(71)出願人	000115658 リグナイト株式会社 大阪府大阪市西淀川区千舟1丁目4番62号
(22)出願日	平成4年(1992)11月26日	(72)発明者	浦上 忠 大阪府箕面市栗生間谷東6丁目27-9
(31)優先権主張番号	特願平3-312236	(72)発明者	田中 喜昭 大阪府高石市千代田4丁目5番8号
(32)優先日	平3(1991)11月27日	(72)発明者	西田 伸司 大阪府堺市浜寺石津町西4丁目11番20号
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 石田 長七 (外2名)
特許法第30条第1項適用申請有り 平成3年5月10日 社団法人高分子学会発行の「高分子学会予稿集40巻3号」に発表			

(54)【発明の名称】 ヒアルロン酸高分子複合体及びその製造方法

(57)【要約】

【構成】 ヒアルロン酸とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを、ヒアルロン酸のカルボキシル基と高分子化合物のアミノ基あるいはイミノ基をイオン複合体として結合させてヒアルロン酸高分子複合体を調製する。このヒアルロン酸高分子複合体は高分子化合物と結合しているために、高い保水性を維持しながら水に対して不溶性になる。

【効果】 ヒアルロン酸を水に不溶性にして医療用高分子材料その他の用途に使用可能にできる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とが、ヒアルロン酸のカルボキシル基と高分子化合物のアミノ基あるいはイミノ基がイオン複合体をなして結合されて成ることを特徴とするヒアルロン酸高分子複合体。

【請求項2】 アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物は、アミノ多糖類やタンパク質のような天然高分子化合物であることを特徴とする請求項1に記載のヒアルロン酸高分子複合体。

【請求項3】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸の存在下で反応させることを特徴とするヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

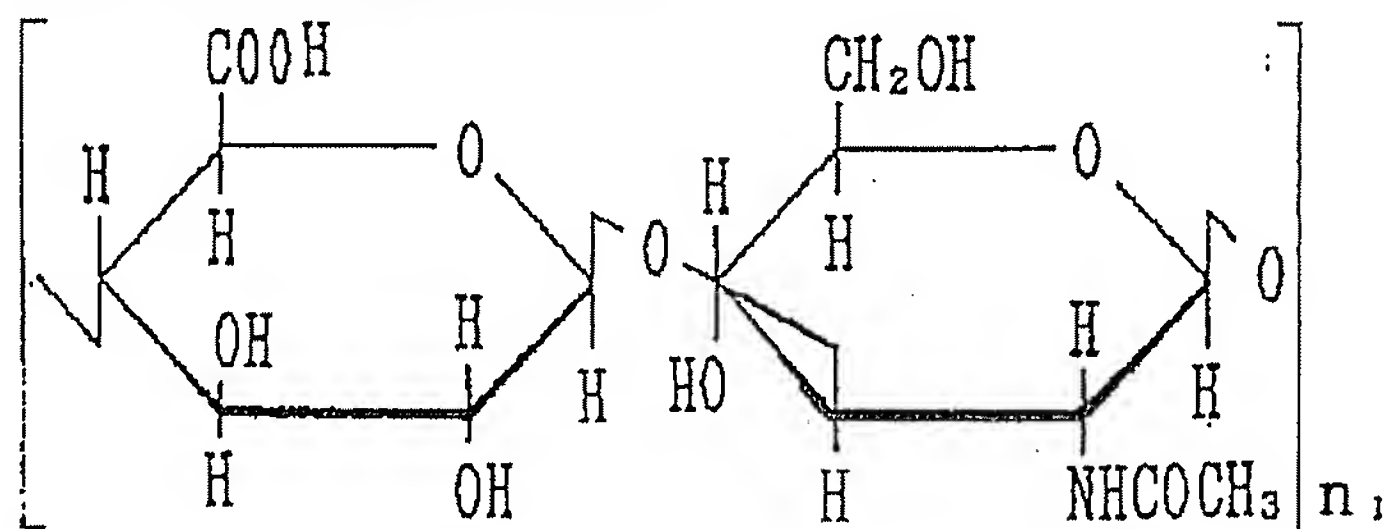
【請求項4】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸中に溶解して反応させることを特徴とする請求項3に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項5】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを、その接触界面で反応させることを特徴とする請求項3に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項6】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の水溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の有機酸水溶液とを、攪拌混合することによってゾル状のヒアルロン酸の高分子複合体液を調製し、これを乾燥することを特徴とする請求項3に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項7】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸中に溶解して反応させ、この溶液を心棒の外周に付着させて乾燥することによってチューブ状に成形することを特徴とする請求項4に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項8】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液\*



$n_1$  : 正の整数

【0004】 このヒアルロン酸は吸湿し易くてしかも保水性が高いために、化粧料等に配合して肌に潤いを与える成分として使用する用途が実用的に開発されている。一方、ヒアルロン酸は生体構成物質であるために人体の生体組織に対する馴染みが良好であり、しかも上記のよ

\*と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液を、心棒の外周に交互に付着させてその接触界面で反応させ、これを乾燥することによってチューブ状に成形することを特徴とする請求項5に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項9】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の水溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の有機酸水溶液とを、攪拌混合することによってゾル状のヒアルロン酸の高分子複合体液を調製し、これを心棒の外周に付着させて乾燥することによってチューブ状に成形することを特徴とする請求項6に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項10】 ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液の、一方の溶液中に他方の溶液をノズルから導入し、両者を接触界面で反応させて繊維状に成形することを特徴とする請求項5に記載のヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

【請求項11】 請求項6のゾル状のヒアルロン酸の高分子複合体液を凍結乾燥することによって、多孔質に成形することを特徴とするヒアルロン酸の高分子複合体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ヒアルロン酸と他の高分子化合物との複合体及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 ヒアルロン酸は「化1」で示す構造式を有する天然高分子多糖類の一種であり、動物諸組織に広く分布し、特に硝子体、ヘソの緒、関節液、皮膚、ニワトリのトサカなどに多く存在する生体構成物質である。

【0003】

【化1】

うに保水性が高いために生体との適合性に優れており、例えば人工血管や人工皮膚等の医療用高分子材料としての用途を期待することができる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、ヒアルロン酸

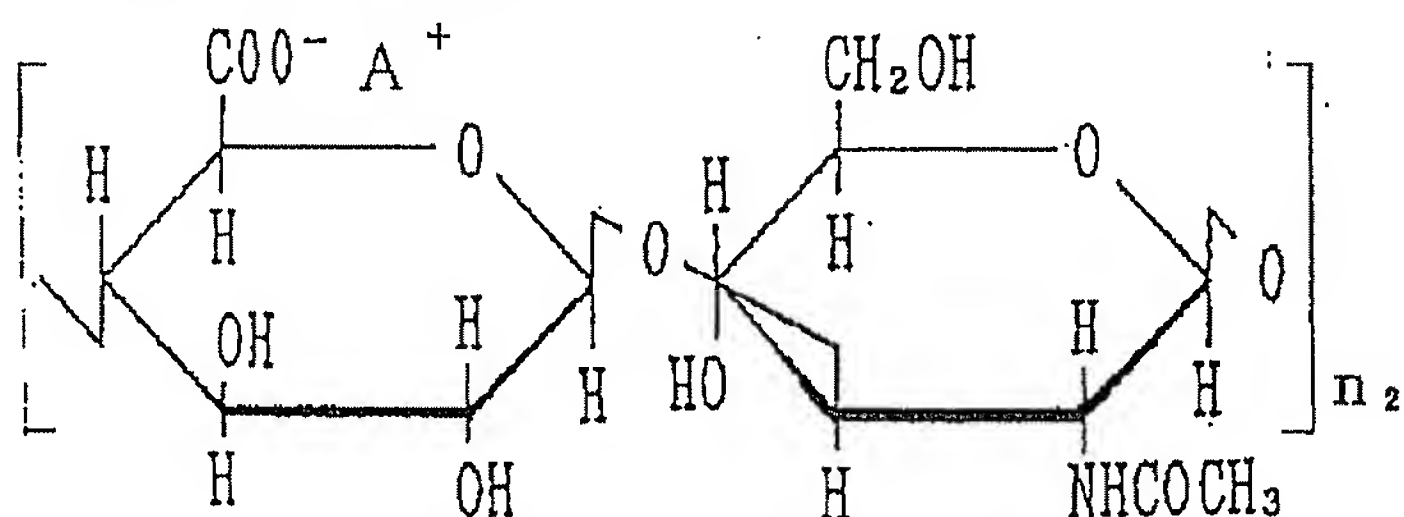


は容易に水に容易に溶解するものであり、体液に直接接触することになる人工血管や人工皮膚等の医療用高分子材料としてヒアルロン酸をそのまま使用することは困難であるという問題があった。本発明は上記の点に鑑みてなされたものであり、保水性を維持したままヒアルロン酸を水に不溶性にして医療用高分子材料その他の用途に使用可能にすることができるヒアルロン酸高分子複合体及びその製造方法を提供することを目的とするものである。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明に係るヒアルロン酸高分子複合体は、ヒアルロン酸とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とが、ヒアルロン酸のカルボキシル基と高分子化合物のアミノ基あるいはイミノ基がイオン複合体をなして結合されて成ることを特徴とするものである。

【0007】また本発明に係るヒアルロン酸高分子複合体の製造方法は、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、\*



A : アルカリ金属

$n_2$  : 正の整数

【0009】一方、このヒアルロン酸と高分子複合体をなす高分子化合物としては、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物が用いられるものであり、キトサン、ポリアミノガラクトサミン、アルギン酸トリエタノールアミン等のアミノ多糖類や、ゼラチン、カゼイン、ケラチン、コラーゲン、ミオシン、フィブリン等のタンパク質のような天然高分子化合物を例示することができる。

【0010】そして上記ヒアルロン酸とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とは、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物を有機酸の存在下で接触させることによって、反応させることができる。有機酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸など任意のものを用いることができる。ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物との配合比率は、モル比を1:1に設定するように調整する他、必要に応じてヒアルロン酸のアルカリ金属錯体を過剰に配合するようにしても、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物を過剰に配合するようにしてよい。また有機酸の酸濃度は、ヒアルロン酸とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物を溶解できる濃度以上であれば何

\*アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸の存在下で反応させることを特徴とするものである。以下、本発明を詳細に説明する。ヒアルロン酸は既述の「化1」に示す構造式を有する天然高分子多糖類の一種であり、分子量は一般に150万~250万程度である。そして先ず、このヒアルロン酸のアルカリ金属錯体を調製する。アルカリ金属としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム等を用いることができ、例えばヒアルロン酸を過剰の水酸化ナトリウムなどアルカリ金属水酸化物と反応させることによって、ヒアルロン酸ナトリウムなど、「化2」の構造式で示すようにカルボキシル基がアルカリ金属塩基となったヒアルロン酸のアルカリ金属錯体を調製することができる。尚、ヒアルロン酸ナトリウムは市販品が提供されており、市販品をそのまま使用することができる。

#### 【0008】

#### 【化2】

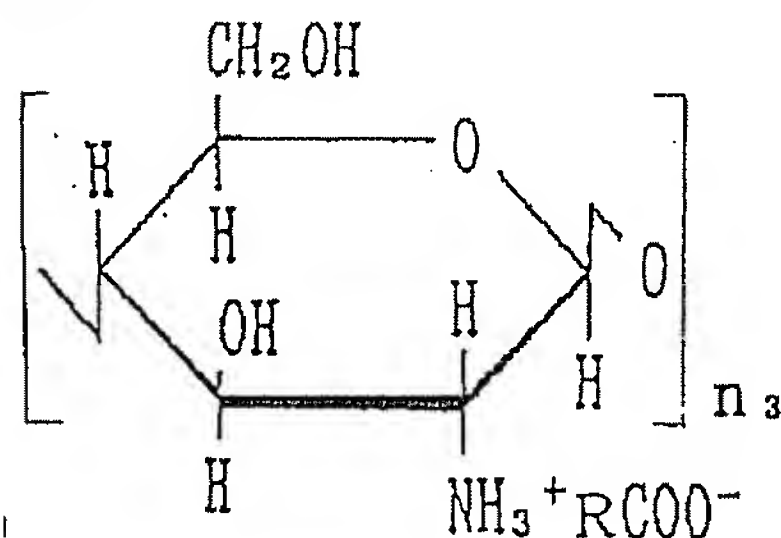
ら限定されるものではなく、例えばギ酸水溶液の場合は20重量%以上であることが好ましい。尚、ヒアルロン酸にアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物を反応させてヒアルロン酸の高分子複合体を調製するにあたって、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物としては、一種類のものを単独で用いる他、複数種のものを組み合わせてヒアルロン酸に反応させることもできる。例えば、ヒアルロン酸にキトサンとコラーゲンを反応させてヒアルロン酸・キトサン・コラーゲンの高分子複合体を調製したり、ヒアルロン酸とキトサンとの高分子複合体にさらにコラーゲンを反応させてヒアルロン酸・キトサン・コラーゲンの高分子複合体を調製したりすることができる。

【0011】ここで、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物としてキトサンを例にとって、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と反応させる場合の一例を説明する。すなわち、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とキトサンを有機酸の水溶液中に配合して溶解させると、キトサンは「化3」に構造式を示すようにアミノ基が有機酸と反応してアミノ有機酸塩となる。そしてキトサンのこの有機酸によってプロトン化されたアミノ基とヒアルロン酸のアルカリ金属によりアニオン化されたカルボキ

シル基とが反応し、「化4」に示すように、キトサンのアミノ基とヒアルロン酸のカルボキシル基とがイオン複合体として結合し、ポリイオン複合体としてヒアルロン酸をキトサンと架橋結合させることができるものである。ヒアルロン酸とキトサンとを繰り返し単位ユニットのモル比で反応させると、各繰り返し単位のカボキシル基とアミノ基をポリイオン結合させることができるが、ヒアルロン酸を過剰のモル比で反応させると未反応の $\text{COO}^-$ によってアニオンリッチにすることができると共に、キトサンを過剰のモル比で反応させると未反応の $\text{NH}_3^+$ によってカチオンリッチにすることができる。

[0012]

[化3]

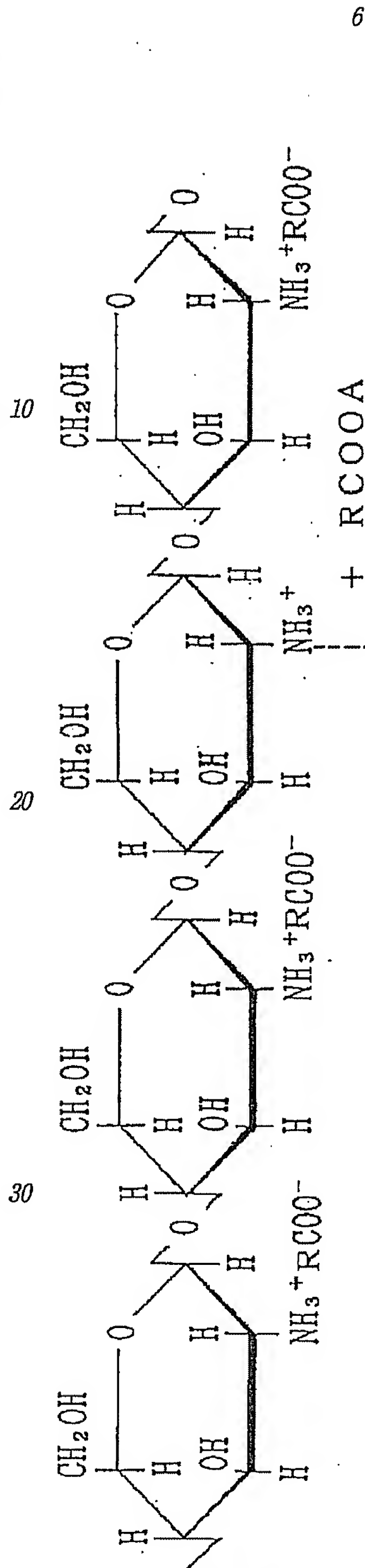


R : H又は $\text{C}_m\text{H}_{m+1}$  (mは正の整数)

$n_3$  : 正の整数

[0013]

[化4]



【0014】上記のようにしてヒアルロン酸とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とをポリイオン複合体として結合させた後に、混合溶液から水分を蒸発させることによって、ヒアルロン酸の高分子複合体の成形体を得ることができるものである。この混合溶液を任意の型内に流し込んで水分を蒸発させることによって、任意の形状にヒアルロン酸の高分子複合体を成形することができる。また混合溶液を薄く流延した状態で水分を蒸発させることによって、ヒアルロン酸の高分子複合体の膜を成形することもできる。

【0015】上記の例ではヒアルロン酸のアルカリ金属



錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸中に溶解して、溶液中で反応させることによってヒアルロン酸の高分子複合体を得るようにしたが、その他各種の方法でヒアルロン酸の高分子複合体を得ることもできる。例えば、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液をそれぞれ調製し、これらヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液を接触させると、その接触界面でヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物は容易に反応するので、界面重合の手法でヒアルロン酸の高分子複合体を得ることができる。具体的な方法としては、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の水溶液を調製し、これを流延して膜状にし、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の有機酸水溶液をこの上に流してヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物をその接触界面で反応させた後に、余分なヒアルロン酸のアルカリ金属錯体やアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物を水洗等して除去することによって、ヒアルロン酸の高分子複合体の膜を成形する方法を開示することができる。

【0016】また、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の水溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の有機酸水溶液とを、水中でミキサー等で激しく攪拌混合することによって、ヒアルロン酸の高分子複合体が水中に分散されたゾル状の液を調製することができる。このヒアルロン酸の高分子複合体のゾル状液は、ヒアルロン酸の高分子複合体が有する高い保水性のために加熱等しない限り水分が蒸発せず、長期に亘って安定である。攪拌混合が不十分であるとヒアルロン酸の高分子複合体が水中で部分的にゲル状になって均一な液にすることができないので、攪拌の回転速度を高めるなどして激しく攪拌する必要がある。そしてこのヒアルロン酸の高分子複合体のゾル状液を任意の型内に流し込んで、加熱等して水分を蒸発させることによって、任意の形状にヒアルロン酸の高分子複合体を成形することができる。またヒアルロン酸の高分子複合体のゾル状液を薄く流延した状態で加熱等して水分を蒸発させることによって、ヒアルロン酸の高分子複合体の膜を成形することもできる。

【0017】上記の各方法でヒアルロン酸の高分子複合体の膜を成形することができるが、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを成形することもできる。例えば、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸中に溶解して、溶液中で反応させることによって既述のようにヒアルロン酸の高分子複合体溶液を調製し、そしてこのヒアルロン酸の高分子複合体溶液をガラス棒やテフロン棒など円柱状の心棒の外周に付着させて乾燥した後に、心棒

から抜き取ることによってヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを作成することができる。ヒアルロン酸の高分子複合体溶液を心棒の外周に付着させて乾燥した後にさらにこの上にヒアルロン酸の高分子複合体溶液を付着させて乾燥するという操作を繰り返すことによって、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを任意の厚みに成形することができる。

【0018】また、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液を、心棒の外周に交互に付着させて、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とをその接触界面で反応させるようにして、心棒の外周でヒアルロン酸の高分子複合体を生成させることによって、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを作成することができる。ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液を、心棒の外周に交互に付着させて反応させる操作を繰り返すことによって、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを任意の厚みに成形することができる。

【0019】さらに、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の水溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の有機酸水溶液とを、攪拌混合することによって既述のように調製したヒアルロン酸の高分子複合体ゾル状液を、心棒の外周に付着させて乾燥することによって、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを作成することができる。ヒアルロン酸の高分子複合体ゾル状液を心棒の外周に付着させて乾燥させる操作を繰り返すことによって、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブを任意の厚みに成形することができる。

【0020】ヒアルロン酸の高分子複合体の繊維や糸を作成し、さらにこの繊維を用いた不織布を作成することもできる。すなわち、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の溶液をそれぞれ調製し、一方の溶液中に他方の溶液をノズルから細く導入してヒアルロン酸のアルカリ金属錯体とアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを接触界面で反応させることによって、湿式紡糸の手法で繊維状にヒアルロン酸の高分子複合体を成形することができる。このとき、長繊維状に成形することによって糸として使用することができるが、攪拌をおこないながら上記操作をおこなうと、ヒアルロン酸の高分子複合体の繊維は短く切断されるために、これを抄き上げて乾燥することによって不織布を成形することができる。

【0021】また、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体の水溶液と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物の有機酸水溶液とを、攪拌混合することによって既述のように調製したヒアルロン酸の高分子複合体ゾル状液を用い、これを凍結乾燥することによって、連続気泡を有するスポンジ状の多孔質体を作成することもでき

る。

【0022】上記のようにして得られたヒアルロン酸の高分子複合体は、ヒアルロン酸が高分子化合物と結合しているために、水に対して不溶性になっている。従って、人工皮膚や人工血管等の医療用高分子材料として用いることが可能になるものである。例えば上記のように作成したヒアルロン酸の高分子複合体の膜や、不織布は人工皮膚に、ヒアルロン酸の高分子複合体のチューブは人工血管に使用することができる。またヒアルロン酸の高分子複合体の糸は手術等に使用される縫合糸として用いることができる。さらに、例えばナイロンやポリエステル、ポリプロピレン、ポリウレタン等の高分子材料からなる生体移植用の人工心臓や人工血管、血管カテーテル、人工心肺、人工肝臓用チューブ、血液バイパスチューブ等の表面にヒアルロン酸の高分子複合体を被覆することにより、高分子材料に抗血栓性や生体適合性を付与することができるものである。

【0023】また既述のようにヒアルロン酸を過剰に反応させることによってアニオンリッチにすることができると共にアミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物を過剰に反応させることによってカチオンリッチにすることができるために、イオン交換体として用いることも可能である。さらに、ヒアルロン酸の高分子複合体で作成した膜は親水性であるために、水-アルコール混合\*

\*溶液などから水を選択的に透過させて分離するための分離膜として用いることができる。またこのような分離特性を利用して血液透析用膜や、血液濾過膜、血液血漿分離膜等として用いることもできる。

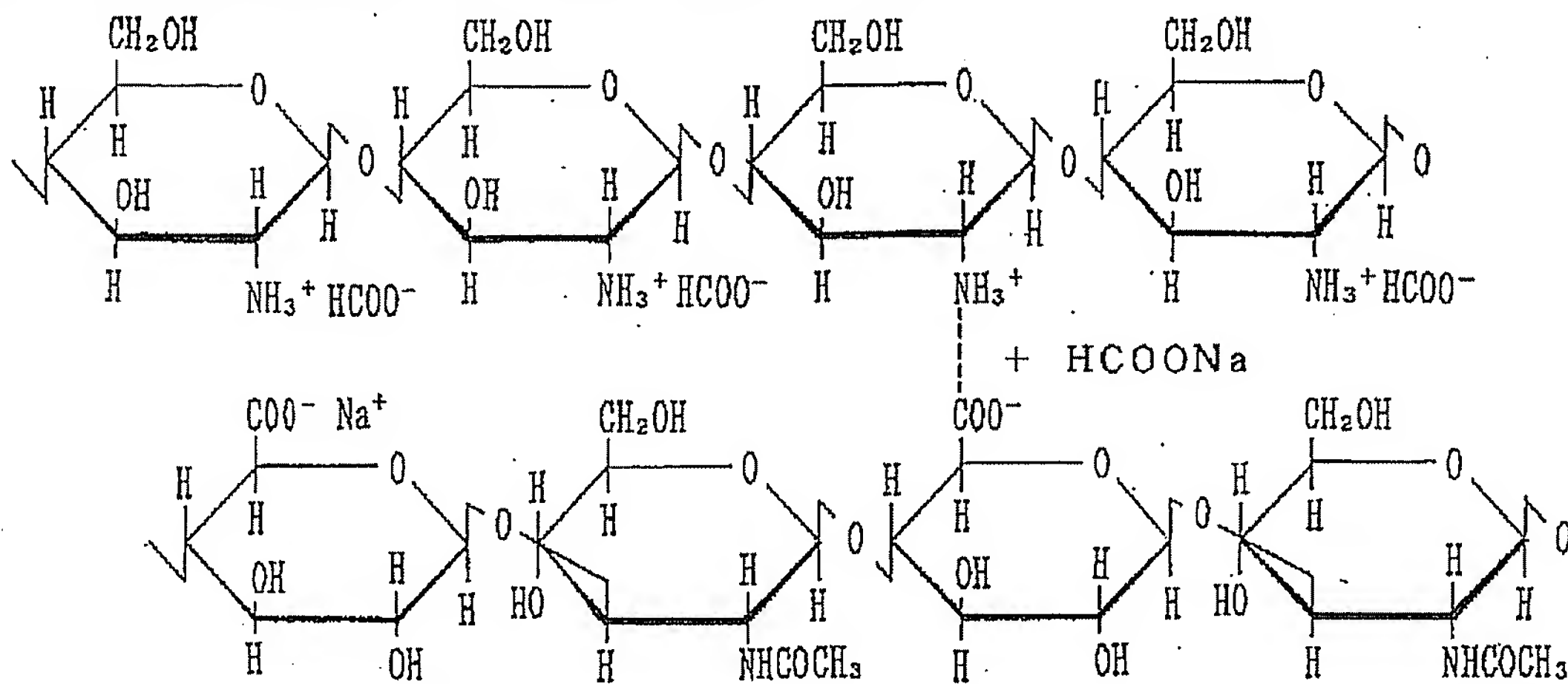
【0024】

【実施例】次に、本発明を実施例によって具体的に説明する。

（実施例1）20重量%濃度のギ酸水溶液200ccにキトサン（株式会社ツチヨシ製：脱アセチル化度80%、以下の比較例・実施例でも同じ）を0.57g、ヒアルロン酸ナトリウム（共和醗酵工業株式会社製「ヒアルロン酸共和-HP」、以下の比較例・実施例でも同じ）を1.43g配合して溶解させ、これを25℃の雰囲気下で24時間攪拌することによって反応させることによって、ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体水溶液を得た。次にこの溶液に超音波を約10分間照射して脱気した後、直径9cmのガラス板シャーレの上に2.0gをキャストして流延し、60℃の温度で6時間乾燥することによって、厚み15μmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の膜を得た。このようにして得られたヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の構造式を「化5」に示す。

【0025】

【化5】



【0026】（比較例1）20重量%濃度のギ酸水溶液200ccにヒアルロン酸ナトリウムを2.00g配合して溶解させ、後はこの溶液を用いて上記実施例と同様にガラス板シャーレにキャストして厚み15μmのヒアルロン酸の膜を得た。次に、実施例1で得られたヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜と、比較例1で得られたヒアルロン酸膜について、浸水試験及び膨潤試験をおこなった。

【0027】浸水試験は、各膜を25℃の水中に浸漬することによっておこなった。この結果、比較例1で得られたヒアルロン酸膜は水中への浸漬直後に水に溶けて形を成さなくなったが、実施例1で得られたヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜は浸漬後1か月を経過す

るも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

【0028】膨潤試験は、40℃に加温した水又は10重量%濃度のメタノール水溶液を底部に入れた密閉容器内の上部に各膜を吊り下げて水の蒸気や水とメタノールの蒸気に3日間曝し、膨潤させた膜の重量と、これを恒量になるまで減圧乾燥したときの重量をそれぞれ測定し、

膨潤度=膨潤膜の重量/乾燥膜の重量

で膨潤度を算出することによっておこなった。このとき比較例1のヒアルロン酸膜と、実施例1のヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜（キトサンとヒアルロン酸ナトリウムの当量比50:50）の他に、キトサンとヒアルロン酸ナトリウムとを30:70の当量比で反応



させたヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜（実施例2）、キトサンとヒアルロン酸ナトリウムとを70：30の当量比で反応させたヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜（実施例3）、及びキトサン膜（比較例2）を用いて試験をおこなった。結果を次表に示\*

	キトサン／ヒアルロン酸ナトリウム	水	アルコール水溶液
比較例1	0／100	—	3.30
実施例2	30／70	3.11	3.14
実施例1	50／50	3.50	3.40
実施例3	70／30	3.16	2.98
比較例2	100／0	—	3.65

【0030】表1の結果にみられるように、実施例1、2の膜は比較例1のヒアルロン酸膜と同等の膨潤度を有しており、高い保水性を有することが確認される。

（実施例4）蒸留水200ccにヒアルロン酸ナトリウム1.4gを溶解させ、この溶液に超音波を10分間照射して脱気することによって、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液を得た。また1Nの酢酸水溶液200ccにキトサン2.0gを溶解させ、この溶液に超音波を10分間照射して脱気することによって、キトサン酢酸水溶液を得た。

【0031】一辺の長さが180mm、深さが12mmのガラス皿の上に上記ヒアルロン酸ナトリウム水溶液150gを流延し、60℃の温度で6時間乾燥することによって、ガラス皿の表面にヒアルロン酸ナトリウム膜を作成した。次にこのヒアルロン酸ナトリウム膜の上に上記キトサン酢酸水溶液100gを膜全面に行き渡るように静かに注ぎ、ガラス皿の上部をアルミニウム製フィルムで密封して室温下で12時間放置し、ヒアルロン酸ナトリウムとキトサンとをヒアルロン酸ナトリウム膜とキトサン酢酸水溶液の界面で反応させた。この後、余剰のキトサン酢酸水溶液を除去すると共に、更に水で十分に洗浄して未反応のヒアルロン酸ナトリウム膜を溶解除去し、さらに60℃の温度で6時間乾燥することによって、厚み20μmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の膜を得た。

【0032】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜は、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

（実施例5）実施例4で調製したヒアルロン酸ナトリウム水溶液50gと、実施例4で調製したキトサン酢酸水

\*す。尚、比較例1及び比較例2の膜は水の蒸気に曝すと溶けて流れてしまい、重量測定はできなかった。

【0029】

【表1】

溶液50g及び水100gをミキサーに入れ、回転数4000rpmで15分間激しく攪拌することによって、ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体液を得た。このヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体液は粘度が13650cps（BL型粘度計：測定条件ローターNo4, 12rpm, 20℃）のゾル状の均一溶液であり、加熱しないと水分は蒸発せずゾル状態を保持するものであった。

【0033】一辺の長さが180mm、深さが12mmのガラス皿の上に上記ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体ゾル状液150gを流延し、室温下に24時間放置して脱気した後、60℃の温度で6時間乾燥することによって、ガラス皿の表面にヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜を得た。次にこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜をガラス皿から剥がし取り、これを75重量%のメタノール水溶液中で3回洗浄した後、60℃の温度で2時間乾燥することによって、厚みが8μmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜を得た。

【0034】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体膜は、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

（実施例6）1Nの酢酸水溶液200ccにゼラチン（和光純薬工業株式会社製）6gを溶解させ、この溶液に超音波を10分間照射して脱気することによって、ゼラチン酢酸水溶液を得た。そしてキトサン酢酸水溶液の代わりにこのゼラチン酢酸水溶液を使用するようにした他は実施例5と同様にして、厚み10μmのヒアルロン酸・ゼラチンポリイオン複合体膜を得た。

【0035】得られたこのヒアルロン酸・ゼラチンポリ



イオン複合体膜は、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

(実施例7) 20重量%濃度のギ酸水溶液1000ccにヒアルロン酸ナトリウム7.2g及びキトサン2.9gを配合して溶解させ、これを室温下で24時間攪拌して反応させることによって、ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体水溶液を得た。

【0036】このヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体水溶液に3mm径の円柱状ガラス棒を10cmの長さまで浸漬して外周に付着させた後に、これを引き上げて水平にし、ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体水溶液がガラス棒から滴下しないようにガラス棒を軸回りに回転させながら70℃の温風で10分間乾燥すると共に冷風(室温)を10分間当てることによって、ガラス棒の表面にヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の薄い皮膜を形成した。この皮膜が形成されたガラス棒を再度ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体水溶液に浸漬し、さらにこれを引き上げて同様に乾燥することによって、先に形成された皮膜の上にヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の薄い皮膜を積層し、そしてこの操作を50回繰り返した。この後、70重量%のメタノール水溶液中でガラス棒を引き抜き、さらに60℃の温度で1時間乾燥することによって、内径が2.6mm、厚みが250μmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体のチューブを得た。

【0037】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体チューブは、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

(実施例8) ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体水溶液を用いる代わりに、実施例4で調製したヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体ゾル状液を使用するようにした他は、実施例7と同様にして内径が2.8mm、厚みが320μmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体のチューブを得た。

【0038】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体チューブは、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

(実施例9) 実施例4で調製したヒアルロン酸ナトリウム水溶液に3mm径の円柱状ガラス棒を10cmの長さまで浸漬して外周に付着させた後に、これを引き上げて水平にし、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液がガラス棒から滴下しないようにガラス棒を軸回りに回転させながら70℃の温風で10分間乾燥すると共に冷風(室温)を10分間当てることによって、ガラス棒の表面にヒアルロン酸ナトリウムの薄い皮膜を形成した。次にこのヒアルロン酸ナトリウムの皮膜を形成したガラス棒を実施例4で調製したキトサン酢酸水溶液に3分間浸漬してヒアルロン酸とキトサンとを反応させ、これを引き上げてから相対湿度90%の雰囲気下でガラス棒を垂直に吊り下げ、表面の余剰のキトサン酢酸水溶液を流し落とした。50

さらにこのガラス棒を再びヒアルロン酸ナトリウム水溶液中に3分間浸漬してキトサンとヒアルロン酸とを反応させ、これを引き上げて相対湿度90%の雰囲気下でガラス棒を垂直に吊り下げ、表面の余剰のヒアルロン酸ナトリウム水溶液を流し落としてから60℃の温度で1時間乾燥した。以下この操作を50回繰り返した後、実施例7の場合と同様にしてガラス棒を引き抜いて乾燥することによって、内径が2.5mm、厚みが300μmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体のチューブを得た。

【0039】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体チューブは、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。尚、このようにしてヒアルロン酸ナトリウム水溶液とキトサン酢酸水溶液を交互にガラス棒の表面に付着させてヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体チューブを作成するにあたって、ガラス棒の表面にまずキトサン酢酸水溶液を付着・乾燥してキトサン酢酸塩の皮膜を形成した後にヒアルロン酸ナトリウム水溶液に浸漬するようにしてチューブを作成することも可能であるが、この場合にはキトサン酢酸塩皮膜が膨潤するために良好な結果を得ることは困難であった。

【0040】(実施例10) 容量2リットルのビーカーに実施例4で調製したキトサン酢酸水溶液1000ccを入れ、攪拌機を用いて120rpmで攪拌しつつ、このキトサン酢酸水溶液中に内径0.8mmのノズルを通して実施例4で調製したヒアルロン酸ナトリウム水溶液600ccを徐々に導入することによって、ヒアルロン酸とキトサンとが反応した繊維状のヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体を得た。さらに攪拌を12時間続け、ヒアルロン酸とキトサンとを完全に反応させた後、この繊維状物を蒸留水で3回洗浄すると共にさらにメタノールで2回洗浄し、濾過・乾燥することによってヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の繊維を得た。

【0041】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の繊維10gを水100ccに均一に分散させ、これを一辺が12cmの大きさに周囲に木枠を付した100メッシュのステンレス製金網を用いて繊維を抄き上げ、70℃の温度で60分間乾燥することによって、厚みが0.6mmで通気性のあるヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の不織布を得た。

【0042】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の不織布は、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はなく、水に不溶性であることが確認された。

(実施例11) 実施例5でヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体ゾル状液25gを直径80mm、深さ12mmのテフロン製ペトリ皿に流し込み、ペトリ皿の上面の開口をアルミニウム箔で密閉し、これを-30℃に保持されたフリーザーに入れて12時間冷却することによって、ヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体ゾル状

15

液を凍結させた。この後、フリーザーから取り出してタイテック社製凍結乾燥機「VD-80」の真空チャンバーに入れ、減圧度0.01 Torr、コールドトラップ温度-80℃の条件で、解凍することなく6時間真空乾燥することによって、厚み0.2mmのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の多孔質シートを得た。

【0043】得られたこのヒアルロン酸・キトサンポリイオン複合体の多孔質シートは連続気泡を有するスポンジ状であり、水に浸漬後1ヵ月を経過するも変化はないために水に不溶性であるが、極めて高い保水性を有するものであった。

【0044】

【発明の効果】上記のように本発明は、ヒアルロン酸と

16

アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とが、ヒアルロン酸のカルボキシル基と高分子化合物のアミノ基あるいはイミノ基がイオン複合体をなして結合されているので、ヒアルロン酸は高分子化合物と結合して高い保水性を維持したまま水に対して不溶性になり、医療用高分子材料やその他の用途にヒアルロン酸を使用することが可能になるものである。

【0045】また、ヒアルロン酸の高分子複合体を製造するにあたっては、ヒアルロン酸のアルカリ金属錯体と、アミノ基あるいはイミノ基を有する高分子化合物とを有機酸の存在下で反応させることによって、容易におこなうことができるものである。